

SIRT家族在胰腺癌中的作用及研究现状

张栋岩, 魏成, 魏秋亚, 周信远, 王琛*

(兰州大学第二医院普外科, 兰州 730030)

摘要: 胰腺癌是常见消化系统恶性肿瘤之一, 由于其恶性程度高、侵袭转移能力强, 目前胰腺癌患者总体生存率低。沉默信息调节因子(Sirtuins, SIRTs)家族是一组高度保守的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸依赖的Ⅲ类组蛋白去乙酰化酶, 具有去乙酰酶活性, 参与多种生理、病理过程。近年来, 研究发现, SIRTs在胰腺癌的发生发展中发挥重要作用。本文就SIRTs在胰腺癌发生发展中的作用及研究现状作系统综述, 为胰腺癌发病机制研究提供新参考。

关键词: 沉默信息调节因子家族; 胰腺癌; 去乙酰化

Role and research progress of SIRT family in pancreatic cancer

ZHANG Dongyan, WEI Cheng, WEI Qiuya, ZHOU Xinyuan, WANG Chen*

(Department of General Surgery, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, China)

Abstract: Pancreatic cancer is one of the common malignant tumors of digestive system. Due to its high degree of malignancy, invasion and metastasis, the overall survival rate of pancreatic cancer patients is low at present. Sirtuins family (SIRTs) is a group of highly conserved nicotinamide adenine dinucleotide dependent class III histone deacetylases, which have deacetylase activity and participate in a variety of physiological and pathological processes. In recent years, it has been found that SIRTs play an important role in the occurrence and development of pancreatic cancer. In this paper, the role and research status of SIRTs in the pathogenesis and development of pancreatic cancer are systematically reviewed, providing new reference for the pathogenesis of pancreatic cancer.

Key Words: Sirtuins; pancreatic cancer; deacetylation

胰腺癌是恶性程度最高的肿瘤之一^[1], 美国2020年所有确诊的癌症中, 因胰腺癌死亡人数占所有癌症相关死亡人数的8%, 胰腺癌占有确诊癌症病例的3%, 发病率居第9位, 死亡率高居第4位, 其5年生存率只有9%^[2]。目前, 胰腺癌发病率在不断增高, 预计到2030年, 美国因胰腺癌死亡人数将超过乳腺癌、前列腺癌和结直肠癌, 成为癌症相关的第二大死因^[3]。中国国家癌症中心2017年的统计数据显示, 胰腺癌的发病率位列我国男

性恶性肿瘤的第7位, 女性位列第11位, 占恶性肿瘤相关病死率的第6位^[4]。胰腺癌的致病因素主要包括吸烟、家族史、糖尿病和肥胖等, 但其具体发病机制仍不十分明确。Jones等^[5]于2008年发表在*Science*上的文章证实, 胰腺癌的发生与KRAS癌基因、BRCA1/BRCA2的突变以及抑癌基因TP53、p16(p16/CDKN2A)等受抑制有关。沉默信息调节因子(sirtuins, SIRTs)家族是一组依赖烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺)

收稿日期: 2022-04-22

基金项目: 甘肃省科技重大专项计划项目(19ZD2WA001)

第一作者: E-mail: 2848650870@qq.com

*通信作者: E-mail: wcdfjack@163.com

的去乙酰化酶家族, 可使包括组蛋白和非组蛋白在内的多种蛋白质去乙酰化, SIRT家族除了具有去乙酰化酶活性外, SIRT4、SIRT6还具有ADP-核糖基转移酶活性, SIRT5还有去琥珀酰化酶、去戊二酰化酶和去丙二酰化酶活性。SIRT家族广泛参与多种生理病理过程, 尤其在肿瘤的发生发展中发挥重要作用^[6]。

1 SIRT家族概述

SIRT家族是一组高度保守的NAD⁺依赖性去乙酰化酶类。哺乳动物SIRT家族按其结构和功能分为7个成员(SIRT1~7); 按序列进化分析可分为4类, SIRT家族成员具有不同的亚细胞定位, 不同的细胞定位决定了SIRT家族的生物学功能多样性, SIRT家族的分类、定位与生物学功能详见表1^[6-14]。所有SIRT家族都有一个保守的催化NAD⁺结合结构域, 由约275个氨基酸组成, 其两侧是可变长度且不同序列的N端和C端, 这样的结构使它们能与不同的底物相结合。近年来研究发现, SIRT家族广泛参与能量代谢、应激反应、基因组稳定、衰老、自噬、凋亡等生理过程, 在肿瘤、抑郁症、肝病、心血管等疾病中发挥着重要作用^[6-14]。

2 SIRT家族在胰腺癌中的定位、表达及表达调控

在SIRT家族中, SIRT1是最早发现也是被研究最

多的一种, SIRT1主要定位于细胞核, 具有较强的去乙酰化作用, SIRT1在体内各组织细胞广泛表达^[15], SIRT1在各类型胰腺癌组织和细胞中均显著上调^[16], 在胰腺癌中发挥抗癌与抑癌双重作用, 可能与肿瘤的不同发展阶段相关。SIRT1的表达主要受转录调节因子癌高甲基化基因1(hypermethylated in cancer 1, HIC1)调控, HIC1与SIRT1去乙酰化酶形成转录抑制复合物, 该复合物直接结合SIRT1启动子并抑制其转录, 胰腺癌中HIC1启动子甲基化导致HIC1失活, 进而使SIRT1表达上调^[17]。此外, SIRT1表达还受microRNAs调控, miR-494、miR-601以及miR-217通过下调SIRT1抑制胰腺癌发生发展, 但其具体下调机制尚不明确^[18-20]。在mRNA水平, miR-138-5p特异性靶向结合SIRT1 3'非翻译区, 降低SIRT1的水平^[21]。SIRT2分布于细胞质, 也具有去乙酰活性。SIRT2在胰腺癌细胞中表达上调, 这与癌基因Myc在胰腺癌中的高表达相关, SIRT2高表达是胰腺癌的危险因素^[22]。SIRT3、SIRT4和SIRT5都定位于线粒体中, SIRT3有去乙酰酶活性, SIRT3在大部分胰腺癌中低表达, 且在胰腺癌中具有肿瘤抑制特性^[11]。SIRT4的脂酰酶活性优于其去乙酰酶活性, 在PANC-1和MiaPaCa-2细胞中过表达^[23], 其在胰腺癌中的作用还有争议, 不同的研究发现其发挥促癌与抑癌的不同作用^[23,24]。SIRT5有极弱的去乙酰化酶活性, 但其具有很强的去琥珀酰化、

表1 SIRT家族的分类、定位及功能

成员	定位	酶活性	蛋白质底物	功能
SIRT1	细胞核 细胞质	去乙酰化	p53、NF-κB、FOXO1、FOXO3、PGC1α、HIF1α、HIF2α、eNOS、H1K26、H3K9、H4K16、Ku68、KAP1、HSF1等	细胞凋亡、应激反应、代谢、基因组稳定、细胞周期、肿瘤抑制、神经退行性病变、寿命、癌症、细胞迁移、生物钟
SIRT2	细胞质	去乙酰化	H4K16、FOXO1、FOXO3a、NF-κB、p53、α-tubulin等	细胞周期、细胞分化、基因组稳定性、应激反应、神经变性、能量代谢
SIRT3	线粒体	去乙酰化	FOXO3a、HIF1α、CYPD、MnSOD、SOD2等	寿命、氧化应激、细胞凋亡
SIRT4	线粒体	ADP核糖基化 去乙酰化	GDH、MCD、PDH、Hsp60等	三羧酸循环、胰岛素分泌、脂肪酸氧化、肿瘤、基因组稳定性
SIRT5	线粒体	去乙酰化 去琥珀酰化 去戊二酰化 去丙二酰化	CPS1、HMGCS2、SOD1、UOX等	尿素循环、酮体合成、氧化应激、细胞呼吸
SIRT6	细胞核	去乙酰化 ADP核糖基化	NFα、H3K9、H3K56、PARP1、CtIP等	基因组稳定性、新陈代谢、炎症、癌症、心血管疾病
SIRT7	细胞核	去乙酰化 去琥珀酰化	H3K18、RAF53、GABP-β1、U3-55k等	转录调控、基因组稳定性、氧化应激

去丙二酰化和去戊二酰基化酶活性,在各组织中广泛分布,在脑组织含量较高^[25]。研究发现,SIRT5在胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)中低表达,是一种PDAC肿瘤抑制因子^[26]。SIRT6与SIRT7定位于细胞核,SIRT6具有去乙酰化酶、单ADP-核糖转移酶和酰化酶活性,这些活性广泛参与多种基因的表达与调控^[27]。Kugel等^[28]研究发现,SIRT6在少部分胰腺癌中的表达较正常胰腺组织下调,且低表达SIRT6的PDAC患者预后差。SIRT7催化活性目前主要是去乙酰化酶活性和去琥珀酰化酶活性。胰腺癌组织免疫组化分析显示,SIRT7在PDAC的细胞质和细胞核中的表达水平都较低,且低水平表达与较高的侵袭性及不良预后相关^[29]。

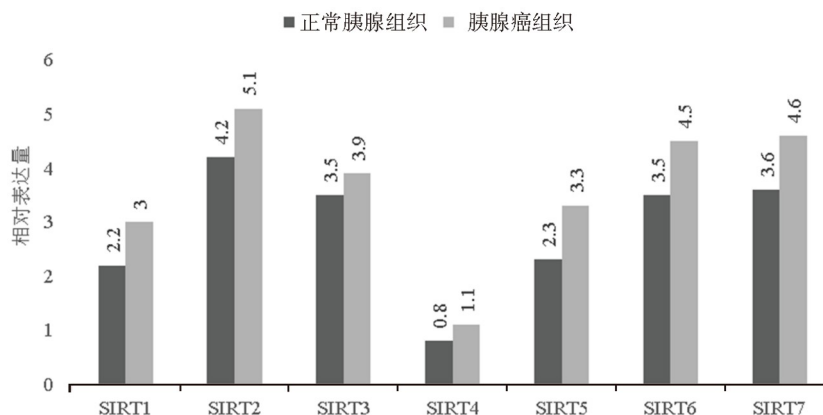
此外,本文根据整合了TCGA和GTEx等基因表达数据库的GEPIA数据库(<http://gepia.cancer-pku.cn/>)得到不同SIRT在胰腺癌与正常组织中的表达情况(图1),并分析了SIRTs表达量与肿瘤患者预后的相关性,可知SIRTs在胰腺癌中普遍高表达,但在胰腺癌中SIRTs的表达量对患者总生存期的影响并无统计学差异($P>0.05$),这与部分研究结果并不相符,可能是生物数据库的样本局限性所致。

3 SIRTs与胰腺癌的相互作用

3.1 SIRT1在胰腺癌中发挥促自噬、抗凋亡和抗衰老作用

自噬是为了维持细胞内环境稳定而降解不必要或功能失调的细胞质蛋白质和细胞器的动态过程,目前认为自噬有利于细胞的生存^[30],低氧能

诱导胰腺癌细胞自噬。研究发现,在低氧诱导的胰腺癌细胞内SIRT1表达增加,而miR-138-5p表达量明显降低,进一步探究表明胰腺癌中的miR-138-5p表达特异性靶向SIRT1 3'非翻译区,从而降低SIRT1水平,抑制自噬^[21]。进一步对SIRT1的促自噬机制研究表明,SIRT1去乙酰化FOXO1并通过FOXO1/RAB7通路调控胰腺癌细胞自噬^[31]。值得注意的是,虽然目前认为自噬有利于细胞稳定,能促进癌细胞的发生与侵袭能力,且与化疗耐药相关,然而过度自噬激活可导致自噬性细胞死亡,因此,自噬在胰腺癌中具有双重作用^[32,33]。SIRT1在胰腺癌中也显示出双重作用,SIRT1抑制或激活都被证实具有抗胰腺癌细胞活性且与化疗药物显示出协同作用^[34-41],但具体的机制还尚未完全明确。笔者认为,SIRT1相关的自噬抑制或者过度激活发挥了重要作用。凋亡是细胞主动死亡的过程,有利于维持细胞稳态,凋亡功能缺陷可导致癌症的发生,过度凋亡则不利于细胞的生存,诱发癌细胞凋亡也是化疗药物治疗的重要机制。研究发现,吉西他滨治疗后,人的胰腺癌细胞SIRT1表达上调,SIRT1发挥去乙酰化作用抑制了HIC1、p53和p73在内的几种肿瘤抑制因子的功能;发挥抗凋亡和抗细胞衰老作用从而诱导化疗耐药^[35]。SIRT1抑制剂烟酰胺或Cambio处理的胰腺癌细胞SIRT1表达消失且诱导了PANC-1细胞凋亡导致胰腺癌细胞生长受限^[36]。以上研究说明,SIRT1在胰腺癌中具有抗凋亡和抗衰老活性。然而在SIRT1的部分相关激活剂的研究中,发现SIRT1



SIRTs在胰腺癌中较正常胰腺组织普遍高表达

图1 SIRTs在胰腺癌与正常胰腺组织中的表达差异(数据来源: GEPIA数据库)

激活剂可抑制胰腺癌细胞的存活及增强化疗敏感性, 而依赖SIRT1的凋亡增加也发挥了一定作用^[39], 但无论是吉西他滨化疗后SIRT1上调对凋亡的抵抗, 还是SIRT1激活剂作用于胰腺癌观察到的凋亡增加, 都缺乏直接的机制研究证据, 有待进一步研究明确。

3.2 SIRT1诱导胰腺癌上皮-间充质转化过程促进胰腺癌细胞侵袭转移

上皮-间充质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)是指上皮细胞失去紧密附着能力而转化为具有迁移能力的间质细胞的过程, 是肿瘤侵袭和转移的主要机制^[42]。SIRT1参与诱导胰腺癌细胞EMT。Deng等^[20]发现, miR-217在胰腺癌中低表达, 而miR-217的直接靶标SIRT1则高表达。进一步研究发现, miR-217可通过miR-217/SIRT1通路抑制EMT, 从而抑制胰腺癌细胞的增殖, 胰腺癌和慢性胰腺炎中过表达的转化生长因子- β 1可触发miR-217/SIRT1通路的失调, 促进了EMT过程, 这与胰腺癌的发生相关。相关机制探究发现, SIRT1与转录因子TWIST和甲基-CpG结合域蛋白-1相互作用, 形成转录抑制复合物, 从而抑制上皮标志物E-钙黏蛋白的表达, SIRT1的敲低通过间充质-上皮转化增加了E-钙黏蛋白的表达, 并降低了胰腺癌细胞的增殖、侵袭和体内形成肿瘤的能力^[43]。上述实验表明, SIRT1在胰腺癌中促进了EMT过程, miRNA在胰腺癌EMT进程中发挥转录后基因调控功能, 而炎性细胞因子转化生长因子- β 1对此过程具有拮抗作用。

3.3 SIRT家族与胰腺癌代谢

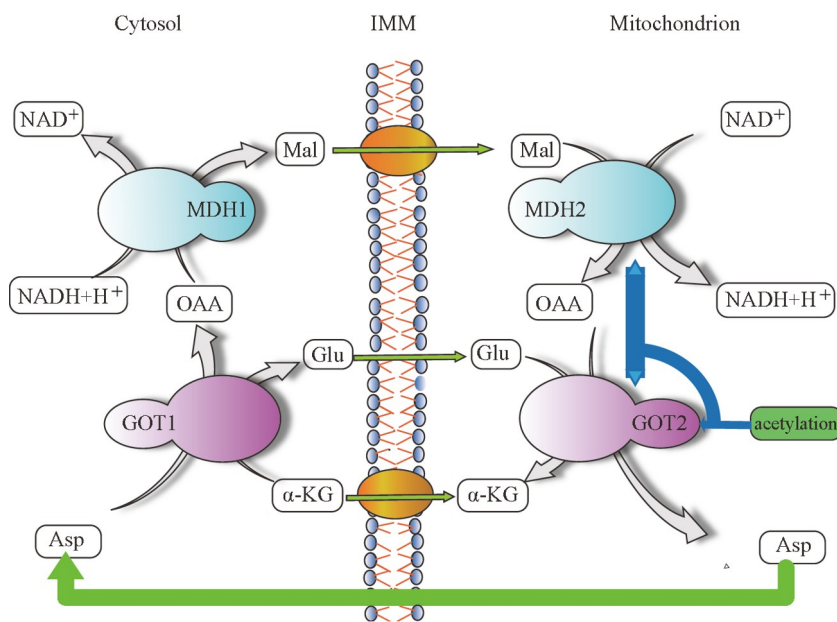
3.3.1 SIRT1、SIRT2高表达或SIRT3、SIRT4以及SIRT6沉默增强胰腺癌糖酵解

代谢失调在肿瘤的发生发展中至关重要^[44], 胰腺癌的能量代谢也符合Warburg效应, 即在氧气充足的情况下, 其细胞仍倾向于糖酵解代谢获取能量, SIRT家族参与多种机制调节胰腺癌细胞的有氧糖酵解, 调节细胞代谢水平, 进而影响胰腺癌细胞的活性与侵袭能力^[45-49]。大多数胰腺癌都伴有抑癌基因p53突变, 突变的p53可阻止糖酵解酶甘油醛-3-磷酸脱氢酶核转位, 从而增加胰腺癌细胞糖酵解。研究发现, SIRT1蛋白可与糖酵解酶甘油醛-3-磷酸脱氢酶形成复合物, 参与上述阻止甘油

醛-3-磷酸脱氢酶的核转位过程从而增强癌症细胞的有氧糖酵解^[45]。胰腺癌中SIRT2高表达可使乳酸脱氢酶A去乙酰化增强其活力且使蛋白质降解受阻, 进而加快糖酵解速率和乳酸产生^[46]。某些胰腺癌细胞有氧糖酵解的调节因子通过沉默下游的SIRT家族发挥作用, 比如糖酵解的阳性调节因子E盒结合锌指蛋白1、泛素样含PHD和环指域1分别通过沉默SIRT3和SIRT4的表达促进胰腺癌有氧糖酵解^[23,47], SIRT3还可调控苹果酸-天冬氨酸穿梭, 影响NADH向线粒体的净转移, 进而影响胰腺癌糖酵解(图2)^[48]。另外, Zhong等^[49]证明, SIRT6可作为组蛋白H3K9脱乙酰酶来控制多个糖酵解基因的表达。具体而言, SIRT6作为转录因子Hif1的共抑制因子发挥作用, SIRT6缺陷细胞表现出Hif1活性增加, 从而导致葡萄糖摄取增加, 糖酵解上调。糖酵解是胰腺癌的主要能量代谢途径, 能增强胰腺癌糖酵解代谢, 促进胰腺癌细胞的增殖和转移。研究发现, 抑制糖酵解可增强吉西他滨对胰腺癌细胞的化疗敏感性^[50]。而EX527作为SIRT1和SIRT2的抑制剂, 已被证实具有降低胰腺癌细胞增殖、侵袭及转移的能力, 且在胰腺癌的吉西他滨化疗中具有协同作用^[35,40], 但具体机制还未明确。基于上述研究, SIRT抑制剂与吉西他滨化疗协同作用是否与抑制SIRT家族相关的糖酵解过程有关也值得思考。

3.3.2 SIRT3抑制胰腺癌细胞铁代谢, SIRT4促进胰腺癌支链氨基酸代谢

如前所述, SIRT3在胰腺癌中低表达且有肿瘤抑制特性, 小分子miRNA如miRNA-708-5p和miR-629介导的SIRT3沉默促进了胰腺癌的发生发展^[51,52], 其机制除了与上述糖酵解相关外还可能与铁代谢失调相关, 铁代谢对许多细胞过程至关重要, 细胞铁稳态的维持依赖铁调节蛋白的调节。SIRT3通过抑制铁调节蛋白降低转铁蛋白受体的表达, 导致铁代谢失调, 抑制胰腺癌细胞增殖^[53]。Lei等^[24]认为, 血浆支链氨基酸水平升高与胰腺癌风险增加有关, SIRT4通过调控支链氨基酸转氨酶2去乙酰化, 参与了支链氨基酸的分解代谢, 并促进PDAC细胞增殖和肿瘤生长。如上所述, SIRT4的沉默或激活通过影响糖酵解和氨基酸代谢增强胰腺癌细胞的活性, 这种双重作用提示其在胰腺



SIRT3影响线粒体谷氨酸草酰乙酸转氨酶(glutamate oxaloacetate transaminase, GOT)去乙酰化, 继而影响苹果酸-天冬氨酸穿梭, 影响NADH向线粒体的净转移。去乙酰化的线粒体GOT(GOT2)和MDH2之间的联系减弱, 改变了线粒体NADH/NAD⁺的氧化还原状态, 抑制ATP的生成, 进而抑制胰腺癌细胞的代谢

图2 SIRT3去乙酰化GOT2影响苹果酸-天冬氨酸穿梭^[48]

癌发病中的作用是复杂的, 有待进一步研究明确。

3.3.3 SIRT5抑制GOT1进而抑制谷氨酰胺和谷胱甘肽代谢

SIRT5表达负调控肿瘤细胞增殖并与PDAC患者的良好预后相关。在PDAC小鼠模型中, *SIRT5*的基因消融促进了腺泡到导管的化生和胰腺肿瘤的发生, 导致胰腺癌小鼠存活率低下。从机制上讲, 在葡萄糖受限的条件下, SIRT5主要通过催化相关赖氨酸去乙酰化抑制GOT1的酶活性来抑制谷氨酰胺和谷胱甘肽代谢。胰腺癌中*SIRT5*缺失, 则通过乙酰化介导的GOT1激活增强谷氨酰胺和谷胱甘肽的代谢, 维持氧化还原平衡并支持PDAC细胞的生长^[26]。

3.4 SIRT6对胰腺癌的双重作用

与GEPIA数据库的结果一致, Kugel等^[28]的研究也发现, SIRT6在60%~70%的PDAC中表达较正常胰腺组织上调, 但仍有30%~40%的PDAC表现为SIRT6低表达, 且SIRT6低表达的PDAC患者预后更差。*SIRT6*缺失导致Lin28b启动子组蛋白高度乙酰化, 增强Myc驱动的Lin28b转录使其表达上调, 并通过Lin28/Let7通路诱导*HMGA2*、*IGF2BP1*和*IGF2BP3*的表达, 上述三个基因协同驱动了低表达

*SIRT6*的PDAC的进展和转移。另外, *SIRT6*缺失还会增加胰腺癌的葡萄糖摄取和糖酵解^[49]。上述研究表明, SIRT6主要抑制胰腺癌的发生发展。有趣的是, 也有研究发现, SIRT6在Ca²⁺动员第二信使的合成、Ca²⁺依赖转录因子的调控以及促炎、促血管生成和趋化细胞因子的表达中发挥作用, 进而促进癌细胞的迁移^[54]。Bauer等^[54]还发现, 在原发肿瘤mRNA水平上, SIRT6在胰腺癌中的表达较正常胰腺组织的表达并无升高, 但与非致瘤性胰腺上皮HPNE细胞相比, 大多数PDAC细胞系的SIRT6水平增加。因此, 推测SIRT6的促癌抑癌双重作用可能与肿瘤发展不同阶段相关, SIRT6上调可能发生在胰腺癌晚期或者侵袭性高的阶段, 此时SIRT6的促炎、促血管生成和趋化细胞因子的表达在胰腺癌的侵袭转移中发挥主要作用。

4 SIRT6的激活剂与抑制剂

目前胰腺癌方面, 对SIRT6s中SIRT1、SIRT2和SIRT6的激活剂和抑制剂研究较多。SIRT1的激活剂有天然的白藜芦醇、SRT1720、SRT1460和SRT3025等; SIRT1的抑制剂有Cambinol、烟酰胺、Ex-527, Salermide(SAL)等; SIRT2抑制剂包括AGK2、SirReal2、NDP11033等; UBCS039为

SIRT6的去乙酰化激活剂, 相反, 小分子化合物2-(1-苯并呋喃-2-基)-N-(二苯甲基)喹啉-4-甲酰胺(12q)为SIRT6去乙酰化抑制剂。

4.1 SIRT1激活剂与胰腺癌的关系

SIRT1的激活剂白藜芦醇和烟酰胺已被证实具有较好的抗胰腺癌细胞侵袭和迁移能力^[37], 白藜芦醇主要通过激活半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶3来诱导Capan-2和Colo-357细胞凋亡, 从而抑制胰腺癌的侵袭和迁移, 并通过ROS/核因子红细胞2信号传导靶向营养缺乏自噬因子1来增加胰腺癌细胞的化疗敏感性^[37,42]。胰腺癌上调因子是一种新的致癌基因, 通过上调 β -catenin诱导胰腺细胞快速增殖。Cho等^[38]发现, 白藜芦醇通过激活SIRT1靶向抑制 β -catenin的靶分子cyclin-D1表达, 进而抑制表达癌基因胰腺癌上调因子的胰腺癌细胞增殖。目前已知的白藜芦醇作用靶点有多种, 对应多种复杂的功能, 虽然研究发现白藜芦醇对胰腺癌的发生发展有较好的抑制作用, 但目前只有Cho等^[38]证实, 白藜芦醇对胰腺癌的抑癌作用通过依赖SIRT1的激活实现其对表达胰腺癌上调因子的胰腺癌细胞的活性影响。SIRT1的其他激活剂SRT1720、SRT1460和SRT3025能够抑制胰腺癌细胞生长, 这种作用是依赖SIRT1实现的。进一步研究发现, 上述三种SIRT1激活剂依赖SIRT1增加了溶酶体通透性, 诱导溶酶体依赖性的细胞死亡及凋亡, 从而抑制体内外胰腺癌细胞生长和存活, 并且增强了胰腺癌细胞对吉西他滨和紫杉醇的化疗敏感性。研究发现, 上述作用过程可能是通过激活SIRT1从细胞核转移至细胞质、靶向调控溶酶体蛋白的功能、激活溶酶体依赖的细胞死亡及凋亡而实现的, 但并未直接证实SIRT1胞核向胞质移位对胰腺癌的死亡是必需的^[39]。即上述SIRT1激活剂是如何通过SIRT1具体调控溶酶体的通透性和功能的, 尚不明确。研究还发现, SRT1720、SRT1460和SRT3025抑制胰腺癌细胞自噬, 但这种作用是不依赖SIRT1实现的^[39]。SRT1720、SRT1460和SRT3025对胰腺癌作用的具体机制仍有待进一步研究。

4.2 SIRT1抑制剂与胰腺癌的相关性

多项研究表明, SIRT1的抑制剂都具有较好抗胰腺癌增殖侵袭的作用, 且可增加胰腺癌细胞对

化疗药物的敏感性。EX527可以下调胰腺癌细胞SIRT1的去乙酰化活性, 通过下调基质金属蛋白酶2、基质金属蛋白酶9以及诱发凋亡与衰老以及细胞周期失调等机制抑制PANC-1和ASPC-1细胞的活性, 且EX527在吉西他滨化疗胰腺癌治疗中具有协同作用, 可以降低吉西他滨化疗的耐药性^[35,41]。但是, 也有研究表明, 较小剂量的EX527虽能显著减少体外PANC-1细胞增殖, 增强了PANC-1细胞对吉西他滨处理的敏感性, 但其机制只与凋亡诱导相关, 即并未观察到此过程与EMT、衰老以及细胞周期失调相关^[40]。这种差异可能是由于两者所用EX527剂量差异导致SIRT1抑制水平不同进而影响了胰腺癌细胞的存活机制。烟酰胺和Cambinol也是SIRT1的抑制剂, 用较高浓度烟酰胺或Cambinol处理的胰腺癌细胞SIRT1蛋白表达消失且表现出明显的生长抑制, 且与吉非替尼协同对胰腺癌具有抑制作用, 生长抑制与PANC-1细胞凋亡诱导、MiaPaCa-2的细胞周期停滞以及两者的加速衰老相关^[36]。

如前所述, 多数研究发现, SIRT1在胰腺癌中表达上调且发挥促癌作用, 然而SIRT1的部分激活剂显示出较好的抗胰腺癌效果, 但只有依赖SIRT1激活发挥抗胰腺癌作用的白藜芦醇对表达胰腺癌上调因子的胰腺癌细胞的抗癌作用是明确的。与多数SIRT1与胰腺癌关系研究相符的是, SIRT1抑制剂显示出一定的抗胰腺癌作用, 且可增加胰腺癌的化疗敏感性。SIRT1的激活或抑制都会干扰胰腺癌细胞的生长, 表明SIRT1在胰腺癌中的作用是极其复杂的, 探究其具体作用机制具有非常重要的意义。

4.3 其他SIRTs的激活剂与抑制剂

SIRT2抑制剂Tenovin-6、硫肉豆蔻酰赖氨酸化合物(TM)、NPD11033以及AC-93253能抑制胰腺癌细胞生长, 其他SIRT2抑制剂如AGK2、SirReal2在胰腺癌中未发现抗癌效果^[22,55,56]。在胰腺癌中, Tenovin-6抗癌作用强, TM抗癌作用极弱, 在上述SIRT2抑制剂中, 并未证实Tenovin-6是通过抑制SIRT2活性或表达发挥抗胰腺癌作用^[22,55,56]。SAL是SIRT1和SIRT2的抑制剂, 能够杀死包括胰腺癌在内的多种肿瘤细胞, 且与新型合成姜黄素类似物EF24联合使用时, 可有效抑制BxPC-3细胞的进

展并使其细胞周期停留在G期,目前还需要进一步的研究来阐明SAL抑制胰腺癌细胞的潜在分子机制^[57]。名为MC3138的小分子SIRT5激活剂1,4-二氢吡啶能使GOT蛋白的赖氨酸乙酰化并抑制其酶活性,细胞活力测定显示MC3138降低了PDAC的细胞活力,不同剂量的吉西他滨和MC3138的组合在CFPAC-1和Colo357/FG细胞中表现出协同作用,且能显著降低小鼠人源胰腺组织来源的移植瘤大小、重量和肿瘤增殖速度^[26]。SIRT6激活剂UBCS039在包括胰腺癌在内的几种人类肿瘤细胞系中通过抑制SIRT6去乙酰酶活性并依赖AMPK-ULK1-mTOR信号通路诱导了时间依赖性的自噬激活,SIRT6的持续激活导致自噬相关的细胞死亡^[58]。新的特异性SIRT6小分子去乙酰化活性抑制剂12q在体外显著抑制PDAC细胞的增殖和迁移,值得进一步探究其相关机制^[59]。

5 总结

SIRT参与多种生理病理过程,在胰腺癌中,SIRT通过多种上下游分子和信号通路参与胰腺癌细胞的代谢、自噬、侵袭和转移等过程。但是,目前对SIRT在胰腺癌中的作用仍有争议,如前文所述,不同的研究发现大多数SIRT在胰腺癌中发挥促癌与抑癌的双重作用;另外,SIRT1的小分子抑制剂和激活剂都显示出了一定的抗癌作用,提示SIRT在胰腺癌中的作用机制复杂多样,与其相关的具体分子机制有待进一步研究明确。基于目前对SIRT的研究,笔者认为SIRT在胰腺癌中具有重要的作用。因此,深入研究SIRT网络调控的关键节点与靶点以及小分子激活剂或抑制剂的开发应用,有望探索胰腺癌诊断与治疗的新途径。

参考文献

- [1] Grossberg AJ, Chu LC, Deig CR, et al. Multidisciplinary standards of care and recent progress in pancreatic ductal adenocarcinoma. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(5): 375-403
- [2] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(1): 7-30
- [3] Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, et al. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res*, 2014, 74(11): 2913-2921
- [4] Chen X, Yi B, Liu Z, et al. Global, regional and national burden of pancreatic cancer, 1990 to 2017: results from the global burden of disease study 2017. *Pancreatol*, 2020, 20(3): 462-469
- [5] Jones S, Zhang X, Parsons DW, et al. Core signaling pathways in human pancreatic cancers revealed by global genomic analyses. *Science*, 2008, 321(5897): 1801-1806
- [6] Chalkiadaki A, Guarente L. The multifaceted functions of sirtuins in cancer. *Nat Rev Cancer*, 2015, 15(10): 608-624
- [7] Blank MF, Grummt I. The seven faces of SIRT7. *Transcription*, 2017, 8(2): 67-74
- [8] Bitterman KJ, Anderson RM, Cohen HY, et al. Inhibition of silencing and accelerated aging by nicotinamide, a putative negative regulator of yeast sir2 and human SIRT1. *J Biol Chem*, 2002, 277(47): 45099-45107
- [9] O'Callaghan C, Vassilopoulos A. Sirtuins at the crossroads of stemness, aging, and cancer. *Aging Cell*, 2017, 16(6): 1208-1218
- [10] Liu Y, Shen X, Pang M, et al. Role of histone deacetylase Sirt3 in the development and regression of atherosclerosis. *Life Sci*, 2021, 272: 119178
- [11] Huang S, Chen X, Zheng J, et al. Low SIRT3 expression contributes to tumor progression, development and poor prognosis in human pancreatic carcinoma. *Pathol Res Pract*, 2017, 213(11): 1419-1423
- [12] Finkel T, Deng CX, Mostoslavsky R. Recent progress in the biology and physiology of sirtuins. *Nature*, 2009, 460(7255): 587-591
- [13] Michishita E, McCord RA, Berber E, et al. SIRT6 is a histone H3 lysine 9 deacetylase that modulates telomeric chromatin. *Nature*, 2008, 452(7186): 492-496
- [14] Yang SJ, Choi JM, Chae SW, et al. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma by rosiglitazone increases sirt6 expression and ameliorates hepatic steatosis in rats. *PLoS One*, 2011, 6(2): e17057
- [15] Chen HC, Jeng YM, Yuan RH, et al. SIRT1 promotes tumorigenesis and resistance to chemotherapy in hepatocellular carcinoma and its expression predicts poor prognosis. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(6): 2011-2019
- [16] Jin J, Chu Z, Ma P, et al. SIRT1 promotes the proliferation and metastasis of human pancreatic cancer cells. *Tumour Biol*, 2017, 39(3): 101042831769118
- [17] Zhao G, Qin Q, Zhang J, et al. Hypermethylation of HIC1 promoter and aberrant expression of HIC1/SIRT1 might contribute to the carcinogenesis of pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(S3): 301-311
- [18] Liu Y, Li X, Zhu S, et al. Ectopic expression of miR-494 inhibited the proliferation, invasion and chemoresistance of pancreatic cancer by regulating SIRT1 and c-Myc.

- Gene Ther*, 2015, 22(9): 729-738
- [19] Cao W, Jin H, Zhang L, et al. Identification of miR-601 as a novel regulator in the development of pancreatic cancer. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 483(1): 638-644
- [20] Deng S, Zhu S, Wang B, et al. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer demonstrate active epithelial-mesenchymal transition profile, regulated by miR-217-SIRT1 pathway. *Cancer Lett*, 2014, 355(2): 184-191
- [21] Tian S, Guo X, Yu C, et al. miR-138-5p suppresses autophagy in pancreatic cancer by targeting SIRT1. *Oncotarget*, 2017, 8(7): 11071-11082
- [22] Liu PY, Xu N, Malyukova A, et al. The histone deacetylase SIRT2 stabilizes Myc oncoproteins. *Cell Death Differ*, 2013, 20(3): 503-514
- [23] Hu Q, Qin Y, Ji S, et al. UHRF1 promotes aerobic glycolysis and proliferation via suppression of SIRT4 in pancreatic cancer. *Cancer Lett*, 2019, 452: 226-236
- [24] Lei MZ, Li XX, Zhang Y, et al. Acetylation promotes BCAT2 degradation to suppress BCAA catabolism and pancreatic cancer growth. *Sig Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 70
- [25] Du Y, Hu H, Hua C, et al. Tissue distribution, subcellular localization, and enzymatic activity analysis of human SIRT5 isoforms. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(2): 763-769
- [26] Hu T, Shukla SK, Vernucci E, et al. Metabolic rewiring by loss of Sirt5 promotes Kras-induced pancreatic cancer progression. *Gastroenterology*, 2021, 161(5): 1584-1600
- [27] Michishita E, McCord RA, Boxer LD, et al. Cell cycle-dependent deacetylation of telomeric histone H3 lysine K56 by human SIRT6. *Cell Cycle*, 2009, 8(16): 2664-2666
- [28] Kugel S, Sebastián C, Fitamant J, et al. SIRT6 suppresses pancreatic cancer through control of Lin28b. *Cell*, 2016, 165(6): 1401-1415
- [29] McGlynn LM, McCluney S, Jamieson NB, et al. SIRT3 & SIRT7: potential novel biomarkers for determining outcome in pancreatic cancer patients. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0131344
- [30] Ruocco N, Costantini S, Costantini M. Blue-print autophagy: potential for cancer treatment. *Mar Drugs*, 2016, 14(7): 138
- [31] 田舍, 江建新, 喻超, 等. SIRT1通过调节FOXO1/RAB7信号通路促进低氧诱导的胰腺癌细胞自噬. *中国病理生理杂志*, 2019, 35(9): 1545-1550
- [32] Maertin S, Elperin JM, Lotshaw E, et al. Roles of autophagy and metabolism in pancreatic cancer cell adaptation to environmental challenges. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2017, 313(5): G524-G536
- [33] Mukubou H, Tsujimura T, Sasaki R, et al. The role of autophagy in the treatment of pancreatic cancer with gemcitabine and ionizing radiation. *Int J Oncol*, 2010, 37(4): 821
- [34] Gong DJ, Zhang JM, Yu M, et al. Inhibition of SIRT1 combined with gemcitabine therapy for pancreatic carcinoma. *Clin Interv Aging*, 2013, 8: 889
- [35] Zhang JG, Hong DF, Zhang CW, et al. Sirtuin 1 facilitates chemoresistance of pancreatic cancer cells by regulating adaptive response to chemotherapy-induced stress. *Cancer Sci*, 2014, 105(4): 445-454
- [36] Stenzinger A, Endris V, Klauschen F, et al. High SIRT1 expression is a negative prognosticator in pancreatic ductal adenocarcinoma. *BMC Cancer*, 2013, 13(1): 450
- [37] Ramakrishnan P, Loh WM, Gopinath SCB, et al. Selective phytochemicals targeting pancreatic stellate cells as new anti-fibrotic agents for chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 10(3): 399-413
- [38] Cho IR, Koh SS, Malilas W, et al. SIRT1 inhibits proliferation of pancreatic cancer cells expressing pancreatic adenocarcinoma up-regulated factor (PAUF), a novel oncogene, by suppression of β -catenin. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 423(2): 270-275
- [39] Chini CCS, Espindola-Netto JM, Mondal G, et al. SIRT1-activating compounds (STAC) negatively regulate pancreatic cancer cell growth and viability through a SIRT1 lysosomal-dependent pathway. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(10): 2496-2507
- [40] Oon CE, Strell C, Yeong KY, et al. SIRT1 inhibition in pancreatic cancer models: contrasting effects *in vitro* and *in vivo*. *Eur J Pharmacol*, 2015, 757: 59-67
- [41] 张秋莲, 张晓春. EX527对胰腺癌细胞PANC1侵袭迁移能力的影响. *安徽医药*, 2016, 20(02): 358-360
- [42] Acloque H, Adams MS, Fishwick K, et al. Epithelial-mesenchymal transitions: the importance of changing cell state in development and disease. *J Clin Invest*, 2009, 119(6): 1438-1449
- [43] Xu J, Zhu W, Xu W, et al. Up-regulation of MBD1 promotes pancreatic cancer cell epithelial-mesenchymal transition and invasion by epigenetic down-regulation of E-cadherin. *Curr Mol Med*, 2013, 13(3): 387-400
- [44] Martínez-Reyes I, Chandel NS. Cancer metabolism: looking forward. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(10): 669-680
- [45] Butera G, Pacchiana R, Mullappilly N, et al. Mutant p53 prevents GAPDH nuclear translocation in pancreatic cancer cells favoring glycolysis and 2-deoxyglucose sensitivity. *Biochim Biophys Acta Cell Res*, 2018, 1865(12): 1914-1923
- [46] 赵地. 乳酸脱氢酶A和醛脱氢酶1A1的乙酰化在肿瘤发生发展中的作用及其分子机制[D]. 上海: 复旦大学, 2014

- [47] Xu WY, Hu QS, Qin Y, et al. Zinc finger E-box-binding homeobox 1 mediates aerobic glycolysis *via* suppression of sirtuin 3 in pancreatic cancer. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(43): 4893-4905
- [48] Yang H, Zhou L, Shi Q, et al. SIRT3-dependent GOT2 acetylation status affects the malate-aspartate NADH shuttle activity and pancreatic tumor growth. *Embo J*, 2015, 34(8): 1110-1125
- [49] Zhong L, D'Urso A, Toiber D, et al. The histone deacetylase sirt6 regulates glucose homeostasis *via* Hif1 α . *Cell*, 2010, 140(2): 280-293
- [50] Zhao H, Wu S, Li H, et al. ROS/KRAS/AMPK signaling contributes to gemcitabine-induced stem-like cell properties in pancreatic cancer. *Mol Ther Oncolytics*, 2019, 14: 299-312
- [51] Huang S, Guo H, Cao Y, et al. MiR-708-5p inhibits the progression of pancreatic ductal adenocarcinoma by targeting Sirt3. *Pathol Res Pract*, 2019, 215(4): 794-800
- [52] 吴飞, 郑兰东, 刘利, 等. miR-629对胰腺癌细胞增殖和迁移的影响. *肿瘤学杂志*. 2020, 26(08): 695-699
- [53] Jeong SM, Lee J, Finley LWS, et al. SIRT3 regulates cellular iron metabolism and cancer growth by repressing iron regulatory protein 1. *Oncogene*, 2015, 34(16): 2115-2124
- [54] Bauer I, Grozio A, Lasigliè D, et al. The NAD⁺-dependent histone deacetylase SIRT6 promotes cytokine production and migration in pancreatic cancer cells by regulating Ca²⁺ responses. *J Biol Chem*, 2012, 287(49): 40924-40937
- [55] Spiegelman NA, Price IR, Jing H, et al. Direct comparison of SIRT2 inhibitors: potency, specificity, activity-dependent inhibition, and on-target anticancer activities. *ChemMedChem*, 2018, 13(18): 1890-1894
- [56] Kudo N, Ito A, Arata M, et al. Identification of a novel small molecule that inhibits deacetylase but not defattyacylase reaction catalysed by SIRT2. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2018, 373(1748): 20170070
- [57] Yar Saglam AS, Yilmaz A, Onen HI, et al. HDAC inhibitors, MS-275 and salermide, potentiates the anticancer effect of EF24 in human pancreatic cancer cells. *Excli J*, 2016, 15: 246-255
- [58] Iachettini S, Trisciuglio D, Rotili D, et al. Pharmacological activation of SIRT6 triggers lethal autophagy in human cancer cells. *Cell Death Dis*, 2018, 9(10): 996
- [59] Chen X, Sun W, Huang S, et al. Discovery of potent small-molecule SIRT6 activators: structure-activity relationship and anti-pancreatic ductal adenocarcinoma activity. *J Med Chem*, 2020, 63(18): 10474-10495